

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fibrezym® 50 mg Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Wirkstoff: Pentosanpolysulfat-Natrium*

1 Ampulle (= 0,5 ml) Injektionslösung enthält 50 mg Pentosanpolysulfat-Natrium.

*Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1*

**3. DARREICHUNGSFORM**

Klare, farblose bis hellgelbe Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Verhütung von thromboembolischen Prozessen vor und nach Operationen.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Zeitpunkt	Einmaldosis
1–2 Stunden vor der OP	1 Ampulle (entsprechend 50 mg Pentosanpolysulfat-Natrium)
frühestens 6 Stunden nach der OP	1 Ampulle (entsprechend 50 mg Pentosanpolysulfat-Natrium)
weiter in 12 Stunden-Intervallen	1 Ampulle (entsprechend 50 mg Pentosanpolysulfat-Natrium)

Bei extremer Thromboemboliegefährdung können die Injektionen während der ersten 2–3 Tage in 8-stündigem Abstand erfolgen.

Die Injektion erfolgt langsam subkutan. Der Einstich der Nadel soll senkrecht vorgenommen werden, in der Regel in die Bauchfalte (vordere oder seitliche Bauchwand). Dazu wird eine Bauchfalte mit zwei Fingern angehoben. Als Injektionsstelle können auch Oberarm oder Oberschenkel gewählt werden. Ein evtl. an der Nadel haftender Tropfen sollte vor der Injektion mit einem sterilen Tupfer abgestreift werden.

Die Behandlung sollte mindestens 7 Tage lang erfolgen bzw. bis zur vollen Mobilisation des Patienten fortgesetzt werden, was im Einzelfall sehr lange dauern kann (Monate).

**4.3 Gegenanzeigen**

Fibrezym darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Pentosanpolysulfat-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile,
- aktueller oder aus der Anamnese bekannte allergisch bedingte Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin oder Pentosanpolysulfat-Natrium,
- manifesten Blutungen,
- hämophilen Zuständen,
- hämorrhagischer Diathese,
- akut blutenden Magen-Darmgeschwüren,
- Abortus imminens,
- habituelle Abortusneigung,
- Verdacht auf Placenta praevia,
- Gefahr vorzeitiger Placentalösung,
- Operationen am ZNS,
- Lumbalanästhesie,

- frischen Hirnblutungen,
- schweren Leber-, Nieren- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen,
- Endocarditis lenta.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Da Fibrezym die globale Gerinnungszeit nur wenig beeinträchtigt, erübrigen sich bei der angegebenen Dosierung im Allgemeinen regelmäßige Kontrollen von PTT, Thrombinzeit, Quick. Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl ist jedoch angezeigt.

Vor Beginn der Behandlung sollte vorsichtshalber – wie bei allen gerinnungshemmenden Arzneimitteln – eine hämorrhagische Diathese ausgeschlossen werden (Kontrolle von Quick und PTT).

Vorsichtshalber sollten Kontrollen der Thrombozytenzahlen erfolgen:

- vor Beginn der Fibrezym-Gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Fibrezym-Gabe und
- anschließend während der ersten drei Wochen regelmäßig alle drei bis vier Tage

Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Fibrezym-Gabe empfohlen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin oder anderen gerinnungshemmenden Substanzen kann es eventuell zu einer gegenseitigen Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung kommen.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Erfahrungen über eine Anwendung von Fibrezym in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Der Wirkstoff Pentosanpolysulfat-Natrium passiert nicht die Plazentaschranke. Tierversuche ergaben keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder fetotoxische Effekte. Fibrezym sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies für die Gesundheit der Mutter zwingend erforderlich ist. Wenn eine Behandlung in der Stillzeit notwendig ist, sollte abgestillt werden.

Unter der Geburt ist die Epidural/Spinalanästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt wurden, kontraindiziert.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr selten: Hämatom, Blutung, verlängerte Blutungszeit, Thrombozytopenie evtl. verbunden mit Thrombosen/Thromboembolien

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr selten: Alopezia, allergische Reaktion, Ekzeme, Juckreiz

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Selten: Hämatom an der Injektionsstelle  
Sehr selten: Schmerzen, Erythem, Pruritus, allergische Reaktion

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr selten: Hypertriglyceridämie

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Sehr selten: erhöhte Leberenzyme

Sehr selten tritt zu Beginn der Behandlung mit dem in Fibrezym enthaltenem Wirkstoff Pentosanpolysulfat-Natrium eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100 000 und 150 000/µl auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Noch sehr viel seltener werden Antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100 000/µl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Diese schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung von Fibrezym vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen Fällen ist Fibrezym sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft kein Pentosanpolysulfat-Natrium und keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte s. Punkt 4.4.

Bei Thrombozytopenie nicht ungetestet mit hoch- oder niedermolekularen Heparinen behandeln, da sehr wahrscheinlich mit Kreuzreaktivität zu rechnen ist.

**4.9 Überdosierung**

**Symptome**

Innere und äußere Blutung bzw. Hämatome.

**Therapeutische Gegenmaßnahmen**

Je nach Schweregrad Dosisreduktion oder Absetzen des Präparates. Ansonsten lässt sich Pentosanpolysulfat-Natrium mit gewichtsäquivalenten Mengen Protaminsulfat neutralisieren.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**Pharmakotherapeutische Gruppe**

Durchblutungsfördernde Mittel, Antikoagulantia, Heparinoide

**ATC-Code**

B01AX06

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Fibrezym wirkt der postoperativen Thromboemboliegefahr entgegen durch Steigerung des körpereigenen fibrinolytischen Potentials (Freisetzung von Gewebsplasminogenaktivator, t-PA aus den Endothelien und Hemmung des PA-Inhibitors), durch Antithrombin III-unabhängige Inhibition der Bildung und Aktivität von Gerinnungsfaktor X<sub>a</sub> und durch Senkung der Blutviskosität.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption:

Bei subkutaner Applikation der Injektionslösung wird der Wirkstoff Pentosanpolysulfat-Natrium rasch und weitgehend vollständig resorbiert, unterliegt aber bei einer Dosierung von 75 mg einer relativ starken First-pass-Metabolisierung. Bei oraler Applikation wird Pentosanpolysulfat-Natrium zwar rasch, aber nur in geringem Umfang resorbiert und unterliegt einer starken First-pass-Metabolisierung. Bei Dosierungen von 2–10 mg/kg <sup>3</sup>H-Pentosanpolysulfat-Natrium wurden Resorptionsquoten von 3,4–3,5 % der Dosis ermittelt, die sich bei Mehrfachapplikation innerhalb einer Woche auf etwa 11 % erhöhten.

Verteilung:

Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Applikation von <sup>3</sup>H-Pentosanpolysulfat-Natrium belegen die Aufnahme von intaktem Pentosanpolysulfat-Natrium in den Epithelzellen des Urogenitaltrakts sowie eine Anreicherung auf den Endothelien des Blutgefäßsystems. Die höchsten Radioaktivitätskonzentrationen wurden in der Leber und in der Milz, deutlich niedrigere in den Nieren sowie in Lunge, Haut und Knochenmark beobachtet. Histologische Untersuchungen bestätigten, dass Pentosanpolysulfat-Natrium wie Heparin bevorzugt in die Zellen des reticulo-histiozytären Systems aufgenommen wird. Gamma-szintigraphische Messungen nach Applikation von <sup>125</sup>I-Pentosanpolysulfat-Natrium bestätigten beim Menschen die Speicherung in Leber und Milz. Die Affinität zu den Erythrozyten ist relativ gering, die Plazentaschranke wird nicht überwunden.

Metabolismus:

Die Metabolisierung von Pentosanpolysulfat-Natrium erfolgt – hauptsächlich in der Leber und der Milz, zum Teil auch in der Niere – zunächst parallel durch Desulfatierung von Pentosanpolysulfat-Natrium zu Pentosan sowie (in der Niere) durch Depolymerisation unter Bildung von Pentosanpolysulfat-Natrium-Fraktionen mit niedrigerem Molekulargewicht, die ihrerseits wieder desulfatiert werden. Desulfatierung und Depolymerisation sind durch Dosiserhöhung sättigbare Prozesse.

Elimination:

Die initial sehr rasch verlaufende Elimination von Pentosanpolysulfat-Natrium aus dem

Plasma ist auf dessen hohe Affinität zu den Pentosanpolysulfat-Natrium speichernden Geweben zurückzuführen. Die Halbwertszeit der Verteilung erhöht sich im Dosisbereich 1–100 mg i.v. mit fortschreitender Sättigung der Pentosanpolysulfat-Natrium speichernden Strukturen von 7 auf 55 min. Die terminale Halbwertszeit von Pentosanpolysulfat-Natrium beträgt 24 h und ist im therapeutisch relevanten Bereich nicht dosisabhängig.

Ausscheidung:

Die Ausscheidung von Pentosanpolysulfat-Natrium und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren; die biliäre Exkretion ist von untergeordneter Bedeutung: Nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 75 mg <sup>3</sup>H-Pentosanpolysulfat-Natrium betrug die kumulative renale Exkretion 27 ± 3 % der Dosis, die kumulative fäkale Exkretion aber nur 4 ± 5 %.

Substanzklassen-spezifische Phänomene: Die Pharmakokinetik von Pentosanpolysulfat-Natrium entspricht – auch in quantitativer Hinsicht – der von Heparin und anderen mit Pentosanpolysulfat-Natrium in ihrer chemischen Struktur vergleichbaren Arzneimitteln. Bei der Speicherung von Pentosanpolysulfat-Natrium in den Gefäßepithelzellen und im RHS handelt es sich also nicht um eine für Pentosanpolysulfat-Natrium charakteristische Besonderheit, sondern um ein Substanzklassen-spezifisches Phänomen, das bei Heparin und niedermolekularen Heparinen eine ebenso große Rolle spielt wie bei Pentosanpolysulfat-Natrium.

Bioverfügbarkeit:

Die Bioverfügbarkeitsquote von Pentosanpolysulfat-Natrium, die infolge ausgeprägter First-pass-Metabolisierung deutlich unter der Resorptionsquote liegt, beträgt bei subkutaner Applikation von 75 mg Pentosanpolysulfat-Natrium etwa 35 %. Bei oraler Mehrfachapplikation in einer Dosierung von 700 mg Pentosanpolysulfat-Natrium pro Tag liegt die Bioverfügbarkeitsquote infolge niedriger Resorptionsquote und ausgeprägter First-pass-Metabolisierung zunächst nur in der Größenordnung von 0,4 %, steigt aber innerhalb von zwei Wochen auf etwa 3 %.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Affen rief Pentosanpolysulfat-Natrium in hohen Dosierungen fettige Leberzelldegenerationen hervor, und an der Niere von Ratten kam es zusätzlich zu Vakuolisierungen der Tubulusepithelien. Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen hatte Pentosanpolysulfat-Natrium keine embryoder fetotoxische Effekte. In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Mutagenität von Pentosanpolysulfat-Natrium ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben bei Mäusen ein vermehrtes Auftreten von Hemangiosarcomen, hepatozellulären Tumoren und malignen Lymphomen, denen derzeit aufgrund des fehlenden mutagenen Potentials keine klinische Relevanz zugesprochen wird.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

4-Oxopentansäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilität**

Keine bekannt. Dennoch sollte vorsorglich Fibrezym nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampullen mit je 0,5 ml Injektionslösung

OP mit 10 Ampullen

AP mit 100 Ampullen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Ampullen nach Anbruch rasch und verletzungssicher entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstr.1  
81479 München  
✉ Postfach 710269  
81452 München  
Telefon: 0 89-7 49 87-0  
Telefax: 0 89-7 49 87-142  
contact@bene-arzneimittel.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

3032.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG**

26.05.1983

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2009

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin